

**Gibt es Unterschiede im
Sex-Chromatingehalt verschiedener
Gewebe des menschlichen Körpers?**

Karla Körnig

1961

**Gibt es Unterschiede im
Sex-Chromatingehalt verschiedener
Gewebe des menschlichen Körpers?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karla Körnig
aus Leipzig

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 6. 1961



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Literaturbesprechung	7
Material und Methodik	9
Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	11
Diskussion und Besprechung der Ergebnisse	18
Zusammenfassung	29
Literaturangaben	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555622_0030

EINLEITUNG

Innerhalb der Cytodiagnostik wurde in den letzten Jahren das Gebiet der zellkernmorphologischen Geschlechtsbestimmung vielseitig bearbeitet. Dabei ergaben sich neue Erkenntnisse, die den Anwendungsbereich erheblich erweiterten. Jedoch konnten trotz Ausnutzung der neuesten Technik nicht alle Probleme des Gebietes genügend geklärt werden, und es blieben noch immer interessante Fragen offen.

Eine von diesen ist die Verteilung der Sex-Chromatine in den verschiedenen Geweben. Damit befasst sich die vorliegende Arbeit im besonderen.

Das Thema lautet:

GIBT ES UNTERSCHIEDE IM SEX-CHROMATINGEHALT VERSCHIEDENER GEWEBE DES MENSCHLICHEN KÖRPERS?

LITERATURBESPRECHUNG

Im Jahre 1949 fielen dem in Kanada lebenden Neuroanatom M. L. Barr und seinen Mitarbeitern bei Untersuchungen an Ganglienzellen von männlichen und weiblichen Katzentieren zum ersten Mal zellkernmorphologische Geschlechtsunterschiede auf. Sie beobachteten eine spezifische Chromatinmasse neben dem Ganglienzellkern, die bei den weiblichen Tieren in einem bedeutend höheren Prozentsatz zu finden war als bei den männlichen. Sie bezeichneten diesen Körper nach seiner Lage als "Nucleolus-Satellit".

Diese zufällige Entdeckung der Chromatinkörper innerhalb einer Arbeit, die ganz andere Probleme lösen wollte, war der Beginn für die Erforschung eines neuen Gebietes in der Cytologie: Die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung wurde begründet.

An jene Erstuntersuchungen schlossen sich eine Reihe von weiteren Forschungen an. Barr selbst entwickelte zusammen mit Moore 1953 den bioptischen Epidermistest, der für eine gewisse Zeit in der Klinik häufig Verwendung fand. Man untersuchte die Zellkerne des Stratum spinosum verschiedener Hautschnitte, um Auskunft über die Zahl der Sex-Chromatine zu bekommen. Da aber für jeden Versuch ein kleiner operativer Eingriff, eine Hautexzision, nötig war, suchte man nach einfacheren Möglichkeiten.

Schon im folgenden Jahr entdeckten die Engländer Davidson und Smith eine andere Methode. Sie entwickelten den blutmorphologischen Neutrophilentest, bei dem die polymorphkernigen Leukozyten des Blutes untersucht werden. Dabei stellten sich als typische Strukturen sogenannte "drumsticks" heraus, die, wie wir heute annehmen müssen, nicht identisch sind mit den Sex-Chromatinstrukturen anderer Gewebe.

Die drumsticks, im Deutschen als Trommelschlegel bezeichnet, sind als ovale oder runde Gebilde durch einen feinen Chromatinfaden mit einem Kernsegment verbunden. Sie sind 1,5 μ gross und färben sich als solide Chromatinkörper intensiv basophil an. Am gebräuchlichsten ist ihre Darstellung mit der May-Grünwald-Giemsa-Färbung (Eosin-Methylenblau). Eine andere Möglichkeit besteht z. B. in der Verwendung von Toluidinblau.

Für ihre Entstehung nimmt man verschiedene Entwicklungsstadien im Verlauf der fortschreitenden Kernsegmentierung der Leukozyten an. Jedoch werden sie in einem bedeutend niedrigeren Prozentsatz gefunden als die Barr'schen Sex-Chromatine. Bei der Betrachtung von 500 Zellen sprechen 6 drumsticks bereits eindeutig für das weibliche Geschlecht.

Will man diese Methode für eine genaue Bestimmung der Zahl der drumsticks verwenden, so ist man auf ein relativ normales Blutbild angewiesen. Es ergeben sich bereits erhebliche Schwierigkeiten bei der Verminderung der segmentkernigen Neutrophilen (etwa bei Leukopenien, Linksverschiebung der Granulozyten u. ä.) oder gar bei Veränderung der Plasmagranulierung, wie es beispielsweise bei der toxischen Granulation der Fall ist. Dann wird die Bestimmung so unsicher, dass man selbst mit einer Leukozytenanreicherung nicht mehr auskommt und zur Ergänzung andere Abstrichmethoden (z. B. den Mundschleimhautabstrich) heranziehen muss.

Durch eine eingehende Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die Zahl der drumsticks mit dem Alter abnimmt. Diese Tatsache war ein Hinweis darauf, dass Sex-Chromatine und drumsticks verschiedene Chromatincharakteristika sind; denn die Ersten verändern ihre Zahl weder mit dem Alter des Patienten noch durch irgendwelche andere Einflüsse.

Als sicherer Beweis für diese Annahme ist aber die Feststellung von Riis in Kopenhagen zu werten, der neben den Trommelschlegeln auch Sex-Chromatinkörperchen in Leukozyten fand.

1955 führten Marberger sowie Moore und Barr gleichzeitig den Mundschleimhauttest ein. Dieser hat sich bis heute auf der ganzen Welt als der verbreitetste Test durchgesetzt. Der Grund dafür liegt in erster Linie in der einfachen Methode der Entnahme, die für den Patienten keinerlei Unannehmlichkeiten und Schmerzen bereitet und ausserdem für den entnehmenden Untersucher unkompliziert ist.

Im Laufe der Forschungsarbeiten wurden fast alle Gewebe des menschlichen Körpers auf Sex-Chromatine hin untersucht.

So wurden relativ häufig Urethral- und Vaginalabstriche verwertet. Viele Forscher zogen auch Endothel- und Bindegewebszellen von der Placenta heran. Um zu einer pränatalen Geschlechtsdiagnose zu kommen, dachte man an die Untersuchung von abgeschilferten Amnionzellen. Jedoch stellt die Gewinnung des Fruchtwassers eine erhebliche Schwierigkeit dar und wird damit zur Kontraindikation für Routineuntersuchungen.

Schliesslich seien noch Präparate von Urinsedimenten, Muskelzellen, von verschiedenen glandulären Epithelien, von Niere, Thymus und Medulla erwähnt.

Auch entartetes Gewebe, gut- und bösartige Tumoren sowie Teratome schloss man in die Untersuchungen über die Barr'schen Körperchen ein.

Nachdem man mit der Materie vertraut war, konnte man sich einen gewissen Überblick verschaffen und von der Tatsache ausgehend, dass die Sex-Chromatine in allen Geweben des menschlichen Körpers vorkommen, kristallisierten sich mehr und mehr vier Standardmethoden der Sex-Chromatinbestimmung für die Klinik heraus. Diese sind:

1. Mundschleimhautabstriche,
2. Urethral- und Vaginalabstriche,
3. Hautschnitte,
4. blutmorphologische Bestimmungen.

Alle Forscher konnten übereinstimmend feststellen, dass die Sex-Chromatinkörper in den weiblichen Geweben stets und in viel grösserer Zahl vorhanden sind als in den männlichen. Bei den letzten ist der Prozentsatz bedeutend niedriger oder sogar null, so dass es bei einer prozentualen Aufstellung nicht zu zweifelhaften Überschneidungen kommt.

Nachdem Barr und seinen Mitarbeitern in den anfänglichen Forschungen spezifische Strukturen in der Nähe der Kernkörperchen aufgefallen waren (daher auch die erste Bezeichnung Nucleolus-Satellit), kam man später darauf, dass die typische Lage der Barr'schen Körper an der Innenwand der Kernmembran ist. Sie haben eine Grösse von 1 bis 1,5 μ und stellen sich als scharfbegrenzte, feulgen-positive, plankonvexe Chromatinstrukturen dar.

Die Forschungen und ihre Ergebnisse blieben nicht allein für das Experiment interessant, sondern sie wurden sehr bald praktisch ausgewertet. Ein wichtiges Anwendungsgebiet liegt in der Geschlechtsbestimmung von zwittrigen Individuen. Die genaue Geschlechtszuordnung solcher Fälle bereitete von jeher grosse Schwierigkeiten, war aber zur Vermeidung psychischer Traumen und zur Festlegung eines Therapieplanes so zeitig wie nur möglich nötig. Die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung wurde auf dem Gebiet der Intersexualität für die Diagnose unerlässlich.

MATERIAL UND METHODIK

Das hier vorliegende Material wurde zum grössten Teil in der ersten Universitätsfrauenklinik gesammelt. Es liegen Schleimhautabstriche von Mund, Urethra, hinterem Scheidengewölbe und aus endocervicalem Gebiet von 50 Frauen vor, die entweder aus verschiedenen Gründen in die poliklinische Sprechstunde kamen oder nach einer Klinikgeburt nachuntersucht wurden. Weiterhin wurden Abstriche von 50 neugeborenen Knaben und Mädchen von Mund, Urethra und Vagina entnommen. In diesen Fällen untersuchten wir ausserdem jeweils die Eihäute.

Ferner sammelten wir Material für 15 Gewebsschnitte von weiblichen Patienten und machten dazu jedesmal einen Mundabstrich. Zu vergleichenden Untersuchungen stehen 15 Abstriche von Mund und Urethra von männlichen Probanden von der urologischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar zur Verfügung.

Um von vornherein möglichst einheitliche Ergebnisse zu erzielen und die Fehlerbreite herabzusetzen, wurden alle Präparate nach gleicher Methode und unter gleichbleibenden Bedingungen verarbeitet: Das Material wurde mit einem Metallspatel oder einer Platinöse entnommen, auf ein vorher bereitgelegtes Objektgläschen gestrichen und sofort in Fixierflüssigkeit gegeben. Es ist von Wichtigkeit, dass der ausgestrichene Objektträger im selben Moment in die Äther-Alkohollösung kommt, da sich sonst unter Lufteinfluss Veränderungen in der Kern- und Zellstruktur ergeben können. Die Präparate verblieben nun mindestens 10 Minuten, am besten aber 1 bis 2 Stunden in der oben genannten Lösung. Anschliessend wurden sie in einem speziellen Färbegang für das Sichtbarmachen der Chromatinstrukturen, der sogenannten Klingerfärbung, angefärbt.

Das Prinzip dieser Färbung liegt darin, dass eine 5n HCL alle basophilen Substanzen ausser der im Chromatingerüst enthaltenen Desoxyribunucleinsäure extrahiert. Darauf folgt die Färbung mit einem basischen Farbstoff, in unserem Fall dem Thionin, der die Sex-Chromatinstrukturen deutlich zum Erkennen bringt.

Der technische Vorgang der Klingerfärbung ist folgender:

Die fixierten Präparate kommen

1. 15 Minuten in 95 %igen Alkohol,
2. 3 Minuten in 100 %igen Alkohol,
3. 3 Minuten in 1%iges Celoidin in Äther/100 % Alkohol aa
4. 10 Minuten in 70 %igen Alkohol,
5. durchführen in 50 %igem Alkohol,
6. durchführen in Aqua dest.,
7. durchführen in Aqua dest.,
8. 20 Minuten Hydrolyse in 5n HCL (bei 20-24° C),
9. auswaschen in Aqua dest.,
10. auswaschen in Aqua dest.,
11. auswaschen in Aqua dest.,
12. 45 Minuten in die Farblösung,
13. auswaschen in Aqua dest.,
14. auswaschen in 50 %igem Alkohol,
15. bis keine Farbwolken mehr abgehen in 70 %igen Alkohol,
16. bis keine Farbwolken mehr abgehen in 95 %igem Alkohol,
17. 3 Minuten in 100 %igem Alkohol,
18. 3 Minuten in 100 %igem Alkohol,
19. 3 Minuten in Xylol,
20. 3 Minuten in Xylol,

} muss vor jeder Färbung wegen der Verunreinigung mit HCL gewechselt werden!

anschliessend erfolgt die Eindeckung in ein neutrales Einschlussmittel. Wir verwendeten neutralen Kanadabalsam.

Die Farblösung setzt sich zusammen aus 28 ccm Michaelispuffer, 32 ccm 0,1n HCL und 40 ccm Thioninlösung. Die Thioninlösung wird durch Sättigung von 50 %igem Alkohol mit Thionin und anschliessender Filtrierung hergestellt. Das p_H soll $5,7 \pm 0,2$ betragen.

Daran anschliessend kamen die Präparate zur Auszählung. Bei 100er Ölimmersionsvergrösserung wurden jeweils 100 bzw. bei den männlichen Abstrichen wegen grösserer Genauigkeit 200 bläschenförmige, nicht pyknotische Zellkerne an ganz verschiedenen Stellen des betreffenden Ausstriches ausgewertet.

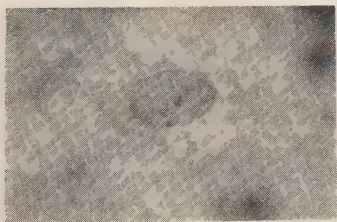
Es kamen nur einwandfrei und sicher zu beurteilende Präparate in Frage.

Es bereitete eine gewisse Schwierigkeit, die richtige Dicke der Abstriche und Eihautpräparate zu bekommen. Besonders bei den letzten kann man leicht zu dickes Material erhalten, es entstehen Überlagerungen der einzelnen Zellen und Kerne und das Vorhandensein von Chromatinverdichtungen wird damit vorgetäuscht. Aus diesem Grunde sollte man eher ein Präparat mehr beiseite legen, als durch unsichere Auswertung zu falschen Resultaten zu gelangen.

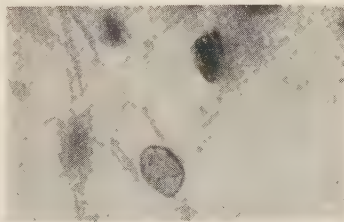
Der Masstab für die Wertung oder Nichtwertung eines Sex-Chromatins wurde in dieser Arbeit sehr streng gewählt. Alle auch nur annähernd zweifelhaften Fälle wurden nicht gewertet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

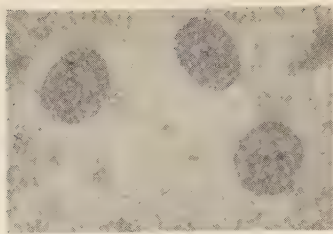
In den folgenden Bildern seien einige Beispiele für die hier zugrunde liegende Beurteilung wiedergegeben:



1. eindeutig positiv



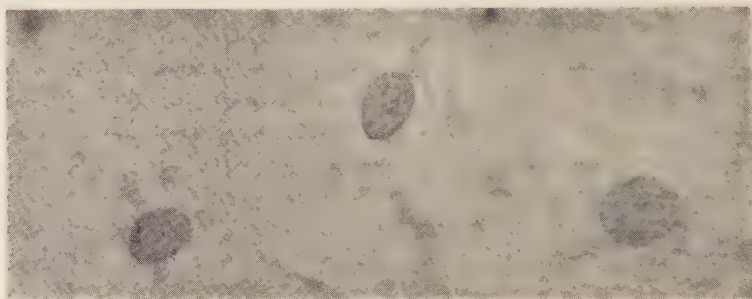
2. zweifelhaft



3. eindeutig negativ

Wir konnten folgende Beobachtungen machen:

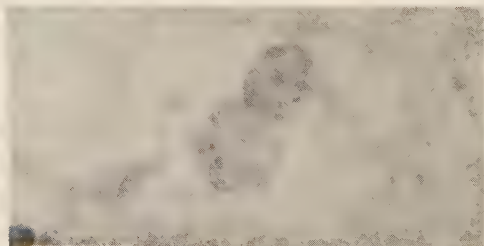
Die überwiegende Mehrheit der Chromatinstrukturen befindet sich, wie von den vor uns arbeitenden Forschern beschrieben, am Rande der Kernmembran, so wie es das Bild demonstrieren soll:



Sex-Chromatinkörperchen in einem weiblichen Urethralabstrich

Sie schmiegen sich als scharfbegrenzte, plankonvexe, intensiv angefärbte Partikel dicht an die Innenseite der Membran und haben beim Menschen eine Grösse von 1 bis 1,5 μ . Teilchen unter 0,5 μ können nicht mehr als Geschlechtschromatine erkannt werden.

Nun fanden wir in einem zwar bedeutend geringerem, aber nicht zu übersehenden Prozentsatz Chromatine, die entweder frei im Kern oder - wie von Barr zuerst beobachtet - dem Nucleolus anlagen:



Sex-Chromatin frei im Nucleoplasma

Über diese Fälle wird im folgenden Abschnitt genauer diskutiert werden.

Ebenfalls liessen sich neben der vorwiegend ovalen Form, die wir mehr oder weniger als die klassische bezeichnen, vereinzelt Variationen finden. Bohle und Hienz teilten diese nach einem Schema in Dreiecksformen, Mikro-, Makro- und Längsformen und stellten auf, dass die klassischen und die Dreiecksformen häufiger bei weiblichen Individuen, die Makro- und Längsformen häufiger bei männlichen vorkommen. Es erscheint uns sehr schwierig, die Beobachtungen so genau differenzieren zu wollen. Jedoch ist es sicher, dass innerhalb der Formen eine gewisse Variationsbreite besteht.

Bei einer Zusammenstellung der ausgezählten Präparate lassen sich folgende Ergebnisse finden:

Die Abstriche der zur Verfügung stehenden Männer ergaben grösstenteils Sex-Chromatin-negative Bilder.

7 Abstriche wiesen Sex-Chromatine auf.

TABELLE 1

Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Urethra	
Fall 1	6	0	3	0
2	1	0	1	0
3	0	1	1	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	1	1
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	1	1	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0

Prozentualer Sex-Chromatingehalt von Mund- und Urethraabstrichen bei erwachsenen männlichen Probanden.

Die Abstriche der untersuchten Frauen zeigen Prozentzahlen von 18 bis 52. Meistens finden wir jedoch Mittelwerte von 30 bis 37 %.

TABELLE 2

Patient	Mund	frei im	Urethra	Vagina	endocervical			
	Membranlage	Nucleoplasma						
Fall 1	30	3	34	2	30	4	31	1
2	32	1	36	3	33	2	34	2
3	33	2	31	6	30	3	31	1
4	30	0	32	2	35	3	34	1
5	27	1	34	0	35	4	35	0
6	35	2	39	3	39	1	33	4
7	28	2	32	3	30	3	35	2
8	24	3	44	20	33	10	34	5
9	34	4	34	3	36	4	34	0
10	30	10	36	4	32	6	32	5
11	30	3	23	6	25	4	36	4
12	48	6	50	15	44	12	52	7
13	32	4	30	8	28	6	33	9
14	31	10	31	6	33	6	32	4
15	34	5	35	2	32	3	36	3
16	28	10	36	7	34	13	36	5
17	32	8	36	5	34	4	36	12
18	34	2	39	6	41	3	38	4
19	31	2	35	0	34	0	40	1
20	23	2	30	1	25	2	36	0
21	32	5	33	4	30	0	32	2
22	18	4	28	3	30	0	25	6
23	30	1	34	2	38	1	39	2
24	38	2	40	1	39	0	35	2
25	28	7	36	3	35	1	33	3
26	32	2	33	0	34	2	31	3
27	31	2	45	2	40	2	34	0
28	30	3	44	1	37	4	40	2
29	35	1	38	0	33	1	34	0
30	30	0	36	0	30	0	34	1
31	29	0	34	1	23	1	30	0
32	18	0	44	0	41	0	38	1
33	32	0	35	2	31	2	32	3
34	32	2	36	2	35	0	33	1
35	47	0	51	0	44	1	50	2

Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Urethra		Vagina		endocervical	
Fall 36	32	0	36	2	35	0	33	1
37	28	0	32	0	32	0	33	1
38	32	1	38	2	32	1	35	3
39	31	1	36	1	32	0	34	0
40	32	2	35	1	33	2	35	0
41	28	1	36	0	33	0	36	1
42	38	0	42	1	40	0	38	0
43	26	0	33	1	30	0	32	0
44	34	0	41	1	36	0	37	2
45	27	0	36	2	34	2	32	1
46	28	1	37	0	32	0	35	0
47	29	1	37	0	35	0	36	1
48	24	0	31	0	26	0	27	1
49	31	1	40	0	30	0	32	0
50	30	0	35	0	32	2	34	0

Prozentualer Sex-Chromatingehalt von Mund-, Urethral-, Vaginal- und Endocervicalabstrichen bei erwachsenen weiblichen Patienten.

Die Abstriche der weiblichen Neugeborenen bringen dieselben Resultate wie die der erwachsenen Frauen.

TABELLE 3

Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Vagina		Eihaut	
Fall 1	30	4	30	2	28	1
2	27	3	26	4	27	3
3	27	1	31	0	29	2
4	31	0	28	3	28	2
5	29	3	30	3	32	0
6	30	2	33	2	34	2
7	34	3	29	1	32	3
8	42	11	52	8	69	20
9	29	5	32	0	35	3
10	32	3	29	4	34	3
11	33	7	29	6	32	10
12	34	3	32	4	35	12
13	34	6	28	6	30	18
14	32	5	34	5	40	4
15	30	6	34	8	42	4
16	33	6	29	7	30	3
17	24	4	35	4	36	2

Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Vagina		Eihaut	
Fall 18	31	2	30	4	33	3
19	33	2	33	2	34	5
20	26	8	30	0	34	4
21	26	2	29	4	31	2
22	38	5	34	1	44	4
23	23	3	24	3	29	2
24	32	2	37	0	46	5
25	24	6	26	1	30	3

Prozentualer Sex-Chromatingehalt von Mund-, Vagina- und Eihautpräparaten bei neugeborenen Mädchen.

Betrachten wir die Werte der neugeborenen Knaben und vergleichen diese mit denen der erwachsenen Männer, so stellt sich heraus, dass die Zahlen der Sex-Chromatine bei den männlichen Neugeborenen höher sind.

TABELLE 4

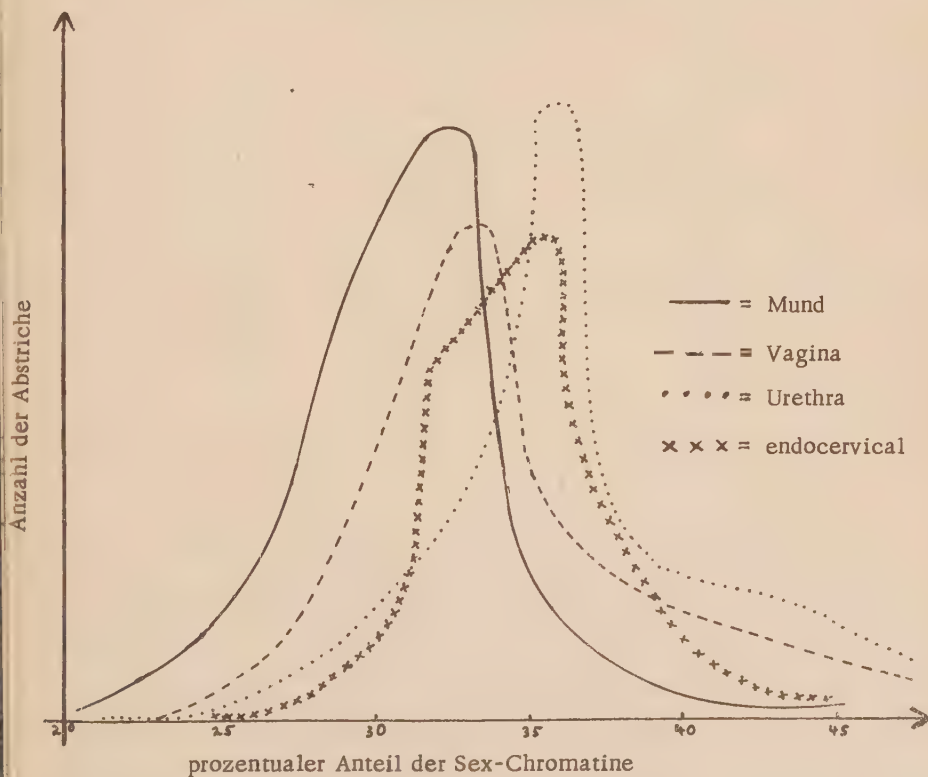
Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Eihaut	
Fall 1	2	0	4	1
2	1	0	3	0
3	2	1	2	0
4	1	0	3	0
5	1	0	1	1
6	1	0	3	0
7	1	0	0	0
8	4	1	3	0
9	2	0	3	1
10	2	0	4	0
11	2	1	3	0
12	3	0	5	1
13	2	0	3	0
14	4	1	5	0
15	0	2	2	1
16	2	1	1	0
17	4	1	4	0
18	0	5	2	2
19	4	1	1	8
20	0	1	7	2
21	0	2	3	3

Patient	Mund Membranlage	frei im Nucleoplasma	Eihaut	
Fall 22	1	1	1	2
23	2	2	1	6
24	5	3	3	8
25	3	4	5	2

Prozentualer Sex-Chromatingehalt von Mund- und Eihautpräparaten bei neugeborenen Knaben.

Ausserdem zeigten sich Abweichungen in der Prozenzhöhe der Sex-Chromatine bei den einzelnen Geweben. Die Unterschiede sind sogar so gross, dass man sie im Kurvendiagramm deutlich zum Ausdruck bringen kann.

Darstellung des Sex-Chromatingehaltes in den verschiedenen weiblichen Entnahmestellen



Wir haben alle gefundenen Werte einer Fehlerrechnung unterzogen, in der wir jeweils den Mittelwert $\bar{x}$ und den dazugehörigen mittleren Fehler des Mittelwertes $\bar{m}$ errechneten.

Die folgenden Werte ergeben sich aus der Rechnung:

Beispiel: $v = x - \bar{x}$

x	v	vv
30	- 0,8	0,64
32	+ 1,2	1,44
33	+ 2,2	4,8
30	- 0,8	0,64
27	- 3,8	14,4
35	+ 4,2	17,6
$\bar{x} = 30,8$	0	1331

$$\bar{m} = \pm \sqrt{\frac{vv}{n(n-1)}}$$

$$\bar{m} = \pm \sqrt{\frac{1331}{50 \cdot 49}} = \pm 0,7$$

$$\bar{x} = 30,8 \pm 0,7$$

Frauen:	$\bar{x}$	Mund	:	30,8	$\pm$	0,7
	$\bar{x}$	Urethra	:	35,3	$\pm$	0,2
	$\bar{x}$	Vagina	:	33,5	$\pm$	0,4
	$\bar{x}$	endocervical	:	35,0	$\pm$	0,6
Mädchen:	$\bar{x}$	Mund	:	30,6	$\pm$	0,9
	$\bar{x}$	Vagina	:	31,3	$\pm$	1,0
	$\bar{x}$	Eihaut	:	35,0	$\pm$	1,4
Männer:	$\bar{x}$	Mund	:	0,4	$\pm$	0,3
	$\bar{x}$	Urethra	:	0,4	$\pm$	0,1
Knaben:	$\bar{x}$	Mund	:	1,9	$\pm$	0,3
	$\bar{x}$	Eihaut	:	3,0	$\pm$	0,3
		Gewebe	:	$\bar{x} = 40,0$	$\pm$	0,6

DISKUSSION UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Daran anschliessend testeten wir eine Hypothese über die Abweichung der Verteilung der Grundgesamtheiten, der die Stichproben entnommen wurden, von den entsprechenden Normalverteilungen.

Die Abweichung einer Häufigkeitsverteilung einer Stichprobe von der Normalverteilung mit gleichem Mittelwert und gleicher Streuung wird mit dem χ^2 -Test geprüft. Falls eine gewisse Prüfgrösse, die ein Mass für die Abweichung ist, grösser ist als der Wert der p%-Fraktile der χ^2 -Verteilung bei einem bestimmten Freiheitsgrad, so ist die Abweichung der Verteilung der Grundgesamtheit, der die Stichprobe entnommen wurde, von der Normalverteilung mit gleichem Mittelwert

und gleicher Streuung wie die Stichprobenverteilung mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von mehr als P% erschlossen.

Für die Auswertung der Ergebnisse haben sich folgende konventionelle Regeln bewährt:

- eine Abweichung, die mit einer statistischen Sicherheit von weniger als $P = 95\%$ erschlossen ist, gilt als zufällig. Die Abweichung ist statistisch nicht gesichert.
- eine Abweichung, die mit einer statistischen Sicherheit von mehr als $P = 99\%$ erschlossen ist, gilt als nicht mehr zufällig, ist also signifikant.
- eine Abweichung, die mit einer statistischen Sicherheit von zwischen $P = 95\%$ und $P = 99\%$ erschlossen ist, lässt nur die Vermutung aufkommen, dass die Abweichung nicht mehr zufällig ist, jedoch muss diese Vermutung durch weitere Untersuchungen nachgeprüft werden.
- in besonders gelagerten Fällen, die eine sehr grosse Aussage erfordern, wird eine Abweichung erst dann als statistisch sicher angesehen, wenn sie mit einer Sicherheit von mehr als $P = 99,9\%$ erschlossen ist.

Rechenvorgang:

Die 50 Stichproben werden in II Klassen (in unserem Fall

Mund	von 16,5 bis 49,5	
Urethra	von 20,5 bis 53,5	
Vagina	von 18,5 bis 51,5	Intervallbreite je 3
endocervical	von 19,5 bis 52,5)	

eingeteilt, so dass Klassengrenze zu Klassengrenze der Sex-Chromatingehalt um je 3 % ansteigt. Für die weitere Rechnung werden der Mittelwert und die Standardabweichung der Stichprobe benötigt.

$$\text{Mittelwert: } \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad \text{Streuung: } s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

N = Anzahl der Stichprobenwerte

s wird die Varianz genannt

x_i ($i = 1, 2, 3 \dots$) die Stichprobenwerte

Sodann werden die jeweiligen Abweichungen der Klassengrenzen vom Mittelwert berechnet und diese Werte durch die Streuung der Stichprobe dividiert. Das Ergebnis heisst: λ_v ($v = 1, 2, 3 \dots 12$)

Zu diesem sucht man in einer Tabelle die betreffenden

$$\Phi(\lambda_v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\lambda_v}^{\lambda_v} e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad \text{auf und bildet die Differenz } \frac{1}{2} \left| \Phi(\lambda_{v+1}) - \Phi(\lambda_v) \right|$$

Das sind die diesen Klassen entsprechenden Wahrscheinlichkeiten der theoretischen Verteilung (Normalverteilung).

Die so erhaltenen Grössen für die Klassen dürfen nicht kleiner als 5 sein. Das ist eine Voraussetzung für die Anwendung des Testes. Dieses trifft bei den äusseren Klassen nicht zu. Diese werden deshalb zu einer neuen Klasse zusammengefasst.

Jetzt werden die Differenzen dieser theoretischen Häufigkeiten, h_m genannt, zu den der betreffenden Klasse zugehörigen Stichprobenhäufigkeiten f_m gebildet und schliesslich für jede Klasse

$$\left(\frac{f_m - h_m}{h_m} \right)^2$$

errechnet. Diese Werte addiert ergibt eine Grösse A. A ist, wie in der Statistik gezeigt wird, χ^2 -verteilt mit dem Freiheitsgrad n. Dabei ergibt sich n aus der Differenz zwischen der Anzahl der neuen Klassen und der Anzahl der Angaben, die zur Ausrechnung der theoretischen Häufigkeiten erforderlich sind (hier 3: Mittelwert, Streuung, Anzahl der Stichproben).

Bei uns ergaben sich folgende Werte:

Mund	:	$A_m = 7,44$	$\chi^2_{97,5\%}^{(2)} = 7,38$	$\chi^2_{99\%}^{(2)} = 9,21$
Urethra	:	$A_u = 4,69$	$\chi^2_{90\%}^{(2)} = 4,61$	$\chi^2_{95\%}^{(2)} = 5,99$
Vagina	:	$A_v = 1,014$	$\chi^2_{30\%}^{(2)} = 0,713$	$\chi^2_{40\%}^{(2)} = 1,02$
endoc. Abstr.	:	$A_e = 9,82$	$\chi^2_{99,5\%}^{(2)} = 7,88$	$\chi^2_{99,9\%}^{(1)} = 10,827$

Unter Berücksichtigung obiger Ausführungen lassen sich an Hand dieser Ergebnisse folgende Aussagen machen:

Mund: A liegt zwischen $\chi^2_{95\%}$ und $\chi^2_{98\%}$.

Die Abweichung von der Normalverteilung kann nicht als zufällig, aber auch nicht als sicher angesehen werden.

Urethra: A liegt unterhalb $\chi^2_{90\%}$.

Die Abweichung von der Normalverteilung ist zufällig.

Vagina: A liegt weit unterhalb $\chi^2_{90\%}$.

Die Abweichung von der Normalverteilung ist zufällig, und zwar genügt die betr.

Grundgesamtheit auf Grund der Stichprobe mit grosser Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung.

Endocervicale Abstriche: A liegt oberhalb $\chi^2_{99\%}$.

Die Abweichung von der Normalverteilung ist nicht mehr zufällig, sondern signifikant, d. h. statistisch gesichert.

Wenn man die Literatur der Sex-Chromatine nachliest, findet man bei den verschiedenen Autoren von einander abweichende Angaben über die Höhe des Vorkommens der Chromatinkörper. Sie seien hier noch einmal aufgestellt:

TABELLE 5

Zusammenstellung der in der Literatur enthaltenen Angaben über die Höhe des Vorkommens der Sex-Chromatine in verschiedenen Geweben

Verfasser	Gewebe	weiblich	männlich
Bohle und Hienz	Plazenta	8,7 - 17,3 %	0,33 - 2,31 %
Emery und Mc Millan	Haut	25 - 54 %	0 - 9 %
Hörmann und Rumphorst	Mundschleimhaut	40 - 60 %	0 %
"	Gewebsschnitte	69 %	0 %
Hienz	Haut	25 - 85 %	0 - 19 %
Wagner	Plazenta	50 %	3 %
Bohle, Stoll und Vorsgerau	Plazenta	8,9 %	0,97 %
Wiedemann	Mundschleimhaut	40 - 80 %	0 %
Moore und Barr	versch. Gewebe	69 - 78 %	2 - 13 %
Nelson	versch. Gewebe	20 - 72 %	4 - 5 %
Klinger	Amnionepithel	91 %	2,1 %

Es erhebt sich für jeden Betrachter die Frage, worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind. Der Grund dafür ist unserer Meinung nach bei verschiedenen Faktoren zu suchen.

Zuerst wird die Färbemethode von Einfluss sein.

Wie bereits früher erwähnt, wurden die Präparate der eigenen Versuchsreihe mit der Spezialfärbung zur Darstellung der Sex-Chromatine und deren feinerer Struktur gefärbt, der Klingerfärbung. Diese neue Methode wird heute von vielen Forschern als die zuverlässigste benannt, und sie liefert sicher die besten Präparate. Jedoch gab es sie nicht von Anfang an, und sie wird auch heute nicht von allen angewendet. -

Die Sex-Chromatine reagieren Feulgen-positiv, d. h. sie können wie der Zellkern mit sämtlichen basischen Farbstoffen angefärbt werden. Es wird teilweise mit Hämatoxylin-Eosin nach Feulgen oder mit Methylgrün-Pyronin gearbeitet. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass neben den Chromosomen auch andere basophile Kern- und Plasmastrukturen mitgefärbt werden, z. B. der Nucleolus oder etwa in der Umgebung der Zelle sich befindende Bakterien. Dadurch wird, wie man leicht einsehen kann, das Auffinden des Sex-Chromatins erschwert oder sogar durch nun ähnliche vorhandene Körper unmöglich, weil man sie nicht mehr differenzieren kann.

Wir nehmen an, dass sich daraus Unsicherheiten und Verwechslungen ergeben, die sich auf die Prozentangaben der mit diesen Färbungen arbeitenden Forscher auswirken, so dass von daher ein Faktor für die unterschiedlichen Werte gegeben sein sollte.

Ein anderes Problem ergibt sich aus der von den einzelnen Forschern verschieden angewandten Strenge der Auswahl der in Frage kommenden Chromatincharakteristika speziell und der Präparate überhaupt. Die einen, die mit strengem Masstab an die Auswertung herangehen, werden von vornherein niedrigere Prozentzahlen erhalten als die anderen, die in der Beurteilung grosszügiger verfahren und Partikel als sicher chromatinpositiv zählen, die für die zweite Gruppe bereits als unsicher gelten. Ganz ähnlich ist es mit der Auswahl der Präparate. Man kann verschiedene Masstäbe für die Verwertung einwandfreier Abstriche anlegen.

Eng damit im Zusammenhang steht das Problem der Reinheit der Präparate und die Beurteilung technischer Momente.

Trotz grosser Sorgfalt bei der Anfertigung der Abstriche bestehen zahlreiche Möglichkeiten, diese zu verunreinigen und damit eine gewisse Fehlerbreite in die Auswertungen zu bringen. Schliesslich sei noch auf ein weiteres wichtiges Problem eingegangen, das in der Ansicht über die Lage der Sex-Chromatine liegt. Aus den Erstuntersuchungen Barr's und seiner Mitarbeiter geht hervor, dass diese ein Nucleolus-nahes Chromatin, einen Nucleolus-Satelliten als typisches Sex-Chromatin fanden. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass das Geschlechtschromatin der Kernmembran von innen anliegend häufiger vorkommt, und man bezeichnete diese Lageanordnung als die charakteristische. Eingehende Untersuchungen wiesen neben der Nucleolus-nahen Lage und der Membranlage jedoch noch auf eine weitere hin.

Es gibt Partikel, die sich frei im Kern befinden. D. Wagner von der Universitätsfrauenklinik Freiburg i. B. stellt bei seinen Untersuchungen ein Überwiegen der Lage am Rande der Kernmembran fest und fand folgendes Verhältnis: pro 100 Kerne mit Membranlage des Geschlechtschromatins kommen durchschnittlich nur 4 Kerne mit Satellitenanordnung und 6 Kerne mit einem frei im Nucleoplasma liegenden Sex-Chromatinkörper.

Diese beiden letzten Gruppen immer richtig zu erkennen und von Verwech-

selungen mit ähnlich sich darstellenden Produkten zu unterscheiden, bringt Schwierigkeiten in die Auszählung und stellt einen Unsicherheitsfaktor dar. Manche Autoren diskutieren deshalb die Frage, ob man sich nicht lediglich auf die Wertung der Kernmembranlage beschränken soll (T. Lüers, K. W. Schultze, A. Bohle, H. Vorsgerau).

Wir haben in unseren Arbeiten eine gesonderte Zählung von peripheren und zentralen Strukturen vorgenommen und fanden dabei die Ergebnisse, die in den Tabellen auf den Seiten 13, 14, 15 und 16 aufgezeichnet sind. Daraus ist ersichtlich, dass unsere Werte mit denen von D. Wagner annähernd übereinstimmen. Wir begegneten derselben Schwierigkeit bei ihrer Feststellung und schliessen uns deshalb der Meinung an, sie entweder gesondert auszuzählen oder in der Wertung unberücksichtigt zu lassen.

Nachdem die Partikel für das männliche und weibliche Geschlecht immer wieder in charakteristischer Anzahl festgestellt wurden, wollte man endlich wissen, womit man es zu tun hatte.

Zunächst konnte die chemische Struktur aufgeklärt werden. Die Partikel enthalten wie die Chromosomen als Grundsubstanz Proteine und die Desoxyribonucleinsäure. Dieser Struktur verdanken sie, wie bereits früher erwähnt, ihre Färbbarkeit mit allen basischen Farbstoffen.

Damit war aber noch nichts über ihre genetische Herkunft ausgesagt; denn noch bis vor einigen Jahren war über die menschlichen Chromosomen nur wenig bekannt.

Der amerikanische Forscher Morgan^{x)} stellte, durch Versuche an der Taufliege *Drosophila* untermauert, eine Theorie auf, nach der die Chromosomen linear angeordnete Erbfaktoren, sogenannte Gene, enthalten und die Träger der Vererbung sein sollen. Allerdings konnten alle Forschungen über diese Geneproblematik keine Klarheit bringen und man weiss heute fast noch nichts über die Verteilung der Erbeigenschaften auf die verschiedenen Chromosomen.

Vielleicht darf man annehmen, dass die in den Chromosomen in Erscheinung tretenden Kernbestandteile spezifische Stoffe enthalten, die im komplexen Entwicklungsgeschehen bei der Ausbildung bestimmter Merkmale mitwirken.

In jüngster Zeit wurde die Forschung über die Chromosomen mit neuen Methoden wieder aufgenommen. Erwähnenswert sind von den eingeführten Methoden vor allem die menschlichen Knochenmarkszellkulturen mit einer grossen Anzahl von Mitosen.

Die neue Technik zur Zählung und Untersuchung menschlicher Chromosomen brachte in mancher Hinsicht überraschende Ergebnisse.

Bisher hatte man angenommen, dass jede Körperzelle einen diploiden Satz von 48, jede Keimzelle einen haploiden Satz von 24 Chromosomen besitzt, wobei

x) vgl. "Wörterbuch der Medizin" von Zetkin, M. und Schaldach, H., Berlin 1956, S. 157 unter "Chromosomentheorie"

jeweils zwei X-Chromosomen für die weiblichen Keimzellen, ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom für die männlichen charakteristisch sind.

Durch die oben erwähnten Zellkulturen aus menschlichem Knochenmark konnte man die alten Ergebnisse korrigieren, und es steht heute fest, dass der diploide Chromosomensatz des Menschen 46, der haploide 23 beträgt.

Bei den Untersuchungen fand man, dass die Chromosomen inmer in zwei Teile zerfallen, die aber noch miteinander in Verbindung stehen, entweder in der Mitte oder am Ende des Chromosoms. Im ersten Fall spricht man von einem metazentrischen Chromosom, im zweiten von einem akrozentrischen. Die metazentrischen Chromosomen sind X-förmig, die akrozentrischen Y-förmig.

Barr war nicht nur der Erstentdecker der Sex-Chromatine, sondern auch derjenige, der sie zuerst definierte. Er griff das Phänomen der Heteropyknose auf:

Die Chromosomen sind nur während der Zellteilung gestaltlich sichtbar bzw. färblich darstellbar.

Es stellte sich heraus, dass sich bestimmte Chromosomenabschnitte dunkler anfärben als andere. Diese dunkelgefärbten Teile bezeichnet man als heterochromatisch im Gegensatz zu den hellen euchromatischen. Die heterochromatischen Abschnitte zeigen ein Sonderverhalten, welches Barr Heteropyknose nennt. Sie bilden, auch im Ruhekern, kleine färbbare Blöcke, sogenannte Chromozentren.

Diese Erscheinung tritt besonders bei den Geschlechtschromosomen hervor, weil sie dominant grosse heterochromatische Anteile aufweisen.

Auf diesen Chromozentren beruht die Möglichkeit der chromosomalen Geschlechtsbestimmung an ruhenden Körperzellen. Das Geschlechtschromosom entsteht durch Vereinigung der heterochromatischen Anteile der beiden X-Chromosomen des weiblichen Kerns.

Es ist anzunehmen, dass das X-Chromosom grösser als das Y-Chromosom ist und deshalb die X-Y-Kombination des männlichen Kerns grössenordnungsmässig im submikroskopischen Bereich liegt. Deswegen ist sie vom übrigen Kernchromatingerüst zu unterscheiden.

Dieser Definition wurde bisher keine grundlegend neue gegenübergestellt, jedoch wurde sie einer eingehenden Diskussion unterzogen. Dabei traten verschiedene Probleme auf, die für oder gegen sie sprachen.

Man stellt sofort die Frage, warum treten dann, wenn Barr's Annahme richtig ist, vereinzelt auch bei männlichen Individuen Sex-Chromatine auf, und warum kommen beim weiblichen Geschlecht nur mehr oder weniger hohe Prozentsätze, die praktisch nie 100 erreichen, vor? Es besitzen doch alle Zellen den gleichen Chromosomensatz, und in jeder weiblichen Zelle müssten sich zwei heterochromatische Abschnitte der beiden X-Chromosomen vereinigen und einen chromatinpositiven Zustand ergeben, während bei den männlichen Zellen durch die Verschmelzung eines X-Chromosoms mit dem kleineren Y-Chromosom ein Sichtbarwerden nicht möglich ist und damit ein chromatinnegativer Zustand entsteht.

Die einzelnen Forscher versuchten diese Abweichungen verschieden zu erklären.

So liegt es nahe anzunehmen, dass in einem gewissen Prozentsatz Chromatinkörper und andere Chromatinschollen nicht voneinander abgegrenzt werden können, also unsere derzeitigen technischen Methoden einfach überfordert sind. Andererseits besteht Grund zu der Annahme, dass hin und wieder abnorme Mitosen vorkommen und so ein chromatinpositiver Zustand bei männlichen Individuen entsteht.

Eng damit im Zusammenhang steht die Auffassung, dass ab und zu auch Anomalien des X-Chromosoms mit wechselndem Kernbild oder überhaupt unterschiedliche Geschlechtschromosomenkombinationen auftreten und für die Abweichungen verantwortlich zu machen sind.

R. Wanke und R. Graf bringen eine Erklärung dafür, dass die Abstriche von weiblichen Probanden nicht konstant 100 % aufzeigen. Sie sind der Meinung, dass es sich bei den sichtbaren Sex-Chromatinkörperchen um das morphologische Substrat einer bestimmten Phase eines dynamischen Vorgangs dieser Körperchen handelt, welcher nacheinander alle Zellen erfasst, jedoch zur Zeit der Untersuchung nur an einigen Zellen sichtbar ist.

Damit ist allerdings nicht das Auftreten von Sex-Chromatinen bei männlichen Abstrichen gerechtfertigt.

Wir neigen zu der Annahme, dass neben den oben genannten Erscheinungen auch geringe Schwankungen in der Grösse des Geschlechtschromosoms vorkommen und, dass ein geringes Grössersein eines der beiden Teile der X-Y-Kombination gegenüber der grossen Zahl der anderen ausreicht, um aus dem submikroskopischen Bereich in den mikroskopischen zu treten.

F. J. Bassermann untersuchte endomitotisch verdoppelte Kerne von Flimmerzellen des Bronchialepithels und stützte mit seinen Beobachtungen die Annahme Barr's, dass die Chromatinkorpuskel chromosomaler Herkunft sind.

Er konnte folgendes zeigen: endomitotisch verdoppelte Kerne, also Kerne mit einer **rhythmischen** Verdoppelung der Kernmasse ohne nachfolgende Zellteilung, zeigen zwei Geschlechtschromosomen. Dieses erklärt er damit, dass solche Kerne eine jeweils entsprechende Zahl von Chromosomensätzen haben.

Einige Autoren der Sex-Chromatinforschung machen für die Prozenzhöhe der Chromatincharakteristik ganz andere Faktoren verantwortlich.

Es ist anzunehmen, dass die Häufigkeit des Geschlechtschromatins auch von der Stoffwechsellage der Zellen und der Zelltätigkeit selber abhängig ist. Es wurden auch schon Veränderungen der Körperchen in Lage, Form und Grösse bei Änderung der Bedingungen des Zellebens beobachtet.

Hienz stellt zur Diskussion, ob nicht geschlechtsspezifische bzw. geschlechtsabhängige Stoffwechselvorgänge zwischen Kern- und Zellplasma im Sinne der tertiären Geschlechtsmerkmalunterschiede überhaupt für den morphologischen Geschlechtsdimorphismus der Zellkerne als Erklärung herangezogen werden können.

Derselbe Autor bringt einen weiteren Gesichtspunkt in die Diskussion, der sicherlich für die Prozenzhöhe der Sex-Chromatine der einzelnen Gewebe von Bedeutung ist. Er ist der Meinung, dass die Häufigkeit des Vorkommens in Zusammenhang mit dem Grad der Reife der Gewebe steht, und schon von diesem Blickpunkt her wäre es zu prüfen, ob nicht jedes Gewebe einen speziellen Index für die Sex-Chromatine hat.

Dieses Problem beachteten wir besonders in unseren eigenen Untersuchungen. Wie bereits auf den Seiten 16 und 17 angegeben, konnten wir bei einer vergleichenden Aufstellung der gefundenen Sex-Chromatinwerte für die einzelnen Gewebe jeweils verschiedene Mittelwertmaxima finden, was wir in den ebenfalls dort aufgezeichneten Kurven zum Ausdruck bringen wollten. Darnach liegen die Prozentwerte der Eihaut- und Urethralabstriche im Durchschnitt höher als die von Mund und Vagina. Ob damit unmittelbar im Zusammenhang die verschiedenstarke Stoffwechseltätigkeit der betreffenden Gewebe steht, lassen wir offen. Jedenfalls sind Unterschiede nicht von der Hand zu weisen, und wir möchten an dieser Stelle die Frage, "Gibt es Unterschiede im Sex-Chromatingehalt verschiedener Gewebe des menschlichen Körpers?", die über der gesamten Arbeit steht, positiv beantworten.

Für sehr interessant halten wir die Unterschiede in den Werten, die sich vergleichenderweise bei männlichen Neugeborenen und erwachsenen männlichen Individuen feststellen lassen. Wie bereits angeführt, fanden wir bei den erwachsenen Männern fast ausschliesslich chromatinnegative Bilder. Dieses kann von den untersuchten neugeborenen Knaben nicht gesagt werden. Hier lassen sich bei den Auszählungen auf 100 Zellkerne meist 2 bis 4, ab und zu auch 5 Sex-Chromatine finden.

Wir haben diese auffälligen Resultate besonders sorgfältig geprüft und fast alle in zwei verschiedenen Durchgängen ausgezählt. Es blieb bei den gefundenen Werten.

In der einschlägigen Literatur lässt sich nur an einer Stelle^{x)} eine kurze Ausföhrung finden, die mit diesem Befund in Zusammenhang steht.

Unsere Ergebnisse sprechen zwar nicht für eindeutig weiblich; denn dafür verlangen wir Prozentzahlen über 25. Jedoch lässt sich bei einem Vergleich der Werte eine deutliche Häufung der chromatinpositiven Bilder im zweiten Fall feststellen. Wenn wir für dieses Problem die Barr'sche Erklärung für die Sex-Chromatinentstehung heranziehen, finden wir dafür keine rechte Lösung; denn über das Geschlecht wird bereits im Augenblick der Befruchtung entschieden. Die Entscheidung erfolgt durch die Paarung der in den Geschlechtszellen enthaltenen Geschlechtschromosomen, die bei den Geschlechtern verschieden ist:

Als vorbereitender Akt geht der Befruchtung eine Reduktionsteilung voraus. Dadurch kommt es bei den männlichen Geschlechtszellen zu zwei verschiedenen Spermienarten. Die eine Hälfte besitzt neben dem einfachen Autosomensatz ein

x) Lancet 1959/I, 217-219

X-Chromosom, die andere ein Y-Chromosom. Die weiblichen Keimzellen sind alle gleichartig differenziert. Sie besitzen ein X-Chromosom. Bei der Verschmelzung einer Eizelle und einem Spermium mit einem X-Chromosom kommt es zur Ausbildung eines weiblichen Individuums, treffen Eizelle und Y-tragendes Spermium zusammen, dann entsteht ein männliches Wesen.

Wir können uns nicht erklären, wie sich diese im ersten Moment der Entstehung eines neuen Lebewesens festgelegten Chromosomenstrukturen kurz nach der Geburt ändern sollen, möchten jedoch die gemachte Beobachtung als Tatsache annehmen und zur Diskussion stellen.

Überhaupt sind in der bisherigen Literatur noch keine Hinweise zu finden, ob jemals eine Änderung des genetischen Geschlechts beobachtet wurde.

Im Gegenteil, Arbeiten an der Kieler Universitätsklinik erbrachten den negativen Beweis (R. Wanke, R. Graf).

Um zu zeigen, dass es sich bei den drumsticks um geschlechtsspezifische Strukturen handelt, die keiner hormonellen Beeinflussung unterliegen, unterzog man diese einer intensiven jeweils gegengeschlechtlichen Hormontherapie. Die Versuchspersonen zeigten deutliche sekundäre Veränderungen der Geschlechtsmerkmale, die drumsticks veränderten sich jedoch in keiner Weise. Somit wurden die vorherigen Annahmen bestätigt, dass genetische Geschlechtsmerkmale, wie die drumsticks und Sex-Chromatine es sind, keiner sekundären Wandlung bei einer Hormontherapie unterliegen.

Die Sex-Chromatinbestimmung ist heutzutage als diagnostische Hilfe nicht mehr aus der Klinik wegzudenken.

Wie bereits eingangs kurz erwähnt, spielt sie in der Pädiatrie und Heilkunde eine wichtige Rolle; denn die cytologischen Methoden erlauben in der Hand des Geübten eine genaue Aussage über das wahre Geschlecht bei kongenitaler Intersexualität.

Mit dieser cytologischen Diagnostik und unter Anwendung der neuesten Technik zur Untersuchung und Zählung der menschlichen Chromosomen kam man in der Forschung über das genetische Geschlecht bei Intersexfällen zu ganz neuen Ergebnissen.

Es gibt eine Fülle von Intersexformen, die sich je nach dem Ausmass der Entwicklungsstörungen durch exogene oder endogene Faktoren in ganz verschiedenem Bild kundtun.

Um eine gewisse Klarheit in das grosse, bis vor kurzem noch relativ unbekannte Gebiet des Hermaphroditismus zu bringen, teilte man die vorkommenden Fälle in chromosomal männliche und chromosomal weibliche ein.

Zwei Intersexformen, die in ihrer Einordnung Schwierigkeiten bereiteten, wurden in der letzten Zeit eingehend untersucht. Es handelt sich hierbei um das sogenannte Klinefelter- und Turner-Syndrom, erstes eine Krankheitseinheit aus der Gruppe des Infantilismus des männlichen, letztes aus der des weiblichen Geschlechts. Das klinische Bild ist durch hochgradigen allgemeinen Infantilismus, Insuffizienz

der primären Geschlechtsmerkmale und Hoch- bzw. im zweiten Fall Minderwuchs gekennzeichnet. Phänotypische Männer mit Klinefelter-Syndrom hatten bei den Untersuchungen eine Chromosomenzahl von konstant 47 aufzuweisen. Eines dieser 47 Chromosomen war sicher ein Y-Chromosom, also ein männliches Geschlechtschromosom. Zwei andere waren höchstwahrscheinlich zwei X-Chromosomen, so dass wir als Geschlechtschromosomenformel XXY erhalten. Diese kann man aber auf zwei Arten deuten: Entweder sind es genetisch männliche Individuen mit einem überzähligen X-Chromosom oder genetisch weibliche Individuen mit einem zusätzlichen Y-Chromosom.

Bei Patienten mit Turner-Syndrom fand man 45 Chromosomen. Ein Y-Chromosom war nicht zu finden, wohl aber ist ein X-Chromosom vorhanden, so dass wir als Geschlechtsformel XO erhalten. Das heisst aber wieder, es gibt zwei Deutungsmöglichkeiten. Entweder sind es Frauen mit einem fehlenden X-Chromosom oder Männer mit einem fehlenden Y-Chromosom.

Die Forscher auf diesem Gebiete nehmen in beiden Fällen die erste Möglichkeit als die wahrscheinliche an und führen die Entstehung dieser Chromosomenanomalien auf eine Störung der Reifungsteilung der Geschlechtszellen zurück. Für die Praxis ist es nun von grosser Wichtigkeit, die auftretenden Fälle so zeitig wie möglich dem richtigen Genotypus zuzuordnen, damit die betreffenden Individuen durch Therapie und Erziehung schon von Anfang an in die ihrem Geschlecht entsprechende richtige Bahn gebracht werden.

Ein weiteres Anwendungsgebiet der chromosomalen Geschlechtsbestimmung glaubte man bei der gegengeschlechtlichen Hormontherapie von Mamma-Carzinomen zu haben.

Es war auffällig, dass manche Patienten gut, andere schlecht auf die Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen ansprachen.

Bei einer chromosomalen Untersuchung der Tumoren stellte sich heraus, dass etwa ein Drittel der Fälle eine Diskrepanz zwischen genetischem Tumorgeschlecht und genetischem Tumorträgergeschlecht aufwiesen.

(Ein ähnliches Bild lässt sich auch bei Teratomen finden).

Man glaubte nun, dass eine männliche Hormontherapie für weibliche Carzinompatienten mit genetisch weiblichem Carzinom günstiger sei als bei genetisch männlichem Carzinom mit dem gleichen Hormon.

Praktische Erfahrungen der Klinik konnten diese Annahme jedoch nicht stützen, und so ist man von einem Ausbau dieser Therapie abgekommen.

Wir sind der Meinung, dass es verfrüht ist, schon jetzt ein abschliessendes Urteil über dieses Gebiet geben zu wollen.

Mittels der zellkernmorphologischen Geschlechtsbestimmung konnte eine bisher bestehende Seltenheit aufgedeckt werden. Es ist die testikuläre Feminisierung. Darunter versteht man männliche Scheinzwitter mit vollkommener Verweiblichung. In der Praxis sollte man an solche Fälle denken, wenn man

1. Frauen und Mädchen mit Leistenhernien, die darin palpable Organe aufweisen, findet,
2. primär bestehende Amenorrhoeen behandelt und
3. Frauen mit fehlender Sexualbehaarung antrifft.

Abschliessend möchten wir noch auf ein Anwendungsgebiet der zellkernmorphologischen Geschlechtsbestimmung hinweisen, das unserer Meinung nach bei Ausbauung einer brauchbaren Methode von allgemeinem Interesse wäre. Wir denken an die frühzeitige Geschlechtsbestimmung von Foeten, die bereits dann möglich ist, wenn morphologisch noch keine Hoden oder Gonaden zu differenzieren sind. Das Problem besteht in der für Mutter und Kind gefahrlosen Gewinnung abgeschilfter Zellen des Foetus.

Wie bereits im Anfang erwähnt, wurde ein erster Versuch dazu gemacht, in dem man den Uterus punktierte. Diese Methode ist mit vielen Komplikationen verbunden, so dass die für die Anwendung auf breiter Basis fallengelassen werden muss. An ihre Stelle eine einfachere, bessere zu setzen, ist ein weiteres Forschungsgebiet, bei dem die Anwendung der chromosomalen Geschlechtsbestimmung von grossem Nutzen sein kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage:

"GIBT ES UNTERSCHIEDE IM SEX-CHROMATINGEHALT VERSCHIEDENER GEWEBE DES MENSCHLICHEN KÖRPERS?"

Unser gesammeltes Material, das von der I. Universitätsfrauenklinik München und der urologischen Männerabteilung des Krankenhauses rechts der Isar, München stammt, erstreckt sich über Abstriche von Mund, Urethra, Vagina und endocervicalem Gebiet sowie Eihaut von 50 Frauen, 50 neugeborenen Mädchen und Knaben, zu vergleichenden Untersuchungen liegen 15 Abstriche von Mund und Urethra von Männern und 15 Schnitte aus verschiedenen Geweben vor.

Die Abstriche wurden mit der Spezialfärbung zur Darstellung der Sex-Chromatine, der Klingerfärbung, angefärbt und darnach unter strengen Bedingungen ausgewertet. Dabei wurden jedesmal 100 bzw. bei männlichen Individuen 200 einwandfrei zu beurteilende Zellkerne ausgezählt.

Wir fanden folgende Ergebnisse:

Die einzelnen Gewebe weisen eine verschiedene Anzahl der Sex-Chromatine auf.

Nach der Fehlerrechnung fanden wir als Mittelwerte bei den

Frauen:	$\bar{x}$	Mund	30,8	$\pm$	0,7
	$\bar{x}$	Urethra	35,3	$\pm$	0,2
	$\bar{x}$	Vagina	33,5	$\pm$	0,4
	$\bar{x}$	endocervical	35,0	$\pm$	0,6

Mädchen:	$\bar{x}$	Mund	30,6	+	0,9
	$\bar{x}$	Vagina	31,3	+	1,0
	$\bar{x}$	Eihaut	35,0	+	1,4
Männern:	$\bar{x}$	Mund	0,4	+	0,3
	$\bar{x}$	Urethra	0,4	+	0,1
Knaben:	$\bar{x}$	Mund	1,9	+	0,3
	$\bar{x}$	Eihaut	3,0	+	0,3
Geweben:	$\bar{x}$	=	40,0	+	0,6

Die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung wird heute als wichtige diagnostische Hilfe zur Aufklärung des genetischen Geschlechts bei Intersexfällen verwendet und kann bei Ausarbeitung einer geeigneten Methode eine Rolle in der pränatalen Geschlechtsbestimmung spielen.

Damit soll nicht gesagt sein, dass wir dieser Bestimmung alleinigen Entscheid über das Geschlecht eines Individuums zuschreiben wollen. Man muss damit rechnen, dass auch bei der geschlechtlichen Determinierung die Sex-Chromatinbestimmung versagen kann. Es gibt Fälle, in denen das kernmorphologische Geschlecht nicht mit dem Gonadengeschlecht übereinstimmt (z. B. testikuläre Feminisierung). Wir glauben, dass bei einer Standardisierung der verschiedenen Arbeitsgänge zur Darstellung und Auswertung der Sex-Chromatine bald eine einheitliche Linie in die Angaben über das Vorkommen der Charakteristika kommt, und allein damit Aussagen vergleichsweise von Nutzen sind.

Um zu solchen Werten zu kommen, schlagen wir für zukünftige Arbeiten folgendes vor:

1. Alleinige Verwendung der Klingerfärbung zur Darstellung der Sex-Chromatine
2. Lediglich Auszählung der Sex-Chromatine in Kernmembranlage
3. Anwendung eines strengen Masstabes bez. Reinheit, Auswahl und der Wertung des Vorkommens eines Sex-Chromatins
4. Als sicher chromatinpositiv, d. h. genetisch weiblich, sollte mindestens eine Zahl von 25 von 100 Zellen angenommen werden. Findet man darunterliegende Prozentsätze, so sollte an mindestens zwei anderen Stellen ein anderer Abstrich entnommen werden, ehe man das Resultat in eine Aussage über das genetische Geschlecht des betreffenden Individuums einbaut.

LITERATURANGABEN

1. Bohle, A.; Hienz, H. A.: Zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung an der Plazenta
Klin. Wschr. 34, 981 (1956)
2. Lüers, Tea: Geschlechtsbestimmung, Geschlechtsdifferenzierung und Geschlechtsdiagnostik
Med. Klin. 52, 2021 (1957)
3. Kosenow, W.: Abweichende Ergebnisse bei der Geschlechtsbestimmung an Leukozyten- und Mundepithelkernen
Klin. Wschr. 35, 75 (1957)
4. Hörmann, G.; Rumphorst, K.: Methoden der sogenannten chromosomalen Geschlechtsbestimmung und ihre Anwendung
Med. Klin. 52, 230 (1957)
5. Moore, K. L.; Barr, M. L.: Nuclear morphology, according to sex, in human tissues
Acta anat., Basel 21, 197 (1957)
6. Bohle, A.; Stoll, Vosgerau, H.: Morphologische und statistische Untersuchungen über die intrauterine Absterbeordnung in der ersten Hälfte der Schwangerschaft
Klin. Wschr. 35, 358 (1957)
7. Emery; John, L.; Mc Millan, M.: Observations on the female sex chromatin in human epidermis and on the value of skin biopsy in determining sex
J. Path. Bact. 68, 17 (1954)
8. Bassermann, F. J.: Zahl und Grösse der geschlechtsspezifischen Chromatindifferenzierung in polyploiden und endomitotisch verdoppelten Kernen von Flimmerzellen des menschlichen Bronchialepithels
Aerztl. Wschr. 12, 307 (1957)
9. Davidson, W. M.; Smith, D. R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leukocytes
The Brit. medic. journal, London 2, 6 (1954)

10. Ludwig, K.S.; Klinger, H.P.:
Eine einfache und sichere Färbemethode für das Sex-
Chromatin-Körperchen und dessen feinere Struktur
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 555 (1958)
11. Graf, R.:
Geschlechtsunterschiedliche Kernmerkmale und Hormon-
therapie
Med. Klin. 53, 1946 (1958)
12. Wiedemann, H.R.:
Über die zellkernmorphologische Geschlechtsdiagnostik
und ihre Bedeutung für die Heilkunde
Medizinische 1460 (1959)
13. Ehlers, P. N.; Hienz, H. A.:
Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Be-
einflussbarkeit des Mamma-Carcinoms
Langenbecks Arch. klin. Chir. 288, 485 (1958)
14. Wagner, D.:
Zur Frage der chromosomalen Geschlechtsbestimmung
bei Frühaborten und Tubargraviditäten
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 1460 (1958)
15. Wolf-Heidegger, G.:
Cytologische Geschlechtsdiagnose an Plazentarzellen
Schweiz. med. Wschr. 302 (1957)

zitiert nach dem Medizinischen Periskop:

- Hsu, T.C.: J. Hered. 43, 167 (1952)
- Ford, C.E.; J.L. Hamerton: Nature 178, 1020 (1956)
- Jacobs, P.A.; Strong, J.A.: Nature 183, 302 (1959)
- Ford, C.E.; Jones, K.W.; Miller, O.J.; Mittwoch, U.; Penrose, L.S.; Ridler, M.;
Shapiro, A.: Lancet 1959/I, 709

Ich danke Herrn Professor Dr. W. BICKENBACH und Herrn Dr. med. H. J. SOOST für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Marta Karla Körnig, wurde am 24. März 1937 als erstes der drei Kinder des Kartolithographen Karl Körnig und dessen Ehefrau Marta, geborene Vogel, in Leipzig geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich in Leipzig die Grundschule, anschliessend die Herder-Oberschule.

1955 legte ich dort das Abitur ab.

Im Herbst 1955 begann ich mit dem Medizinstudium an der Karl-Marx-Universität in Leipzig.

1957 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung.

Nach weiteren zwei Semestern wechselte ich nach München über.

Seit November 1958 studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Juni 1961 auch das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

